

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 06305962
PUBLICATION DATE : 01-11-94

APPLICATION DATE : 21-04-93
APPLICATION NUMBER : 05094242

APPLICANT : TAISHO PHARMACEUT CO LTD;

INVENTOR : TSUNODA KENJI;

INT.CL. : A61K 31/415 A61K 7/00 A61K 7/48 // C07D495/04

TITLE : THERAPEUTIC AGENT FOR ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT : PURPOSE: To obtain the therapeutic agent, containing biotin as an active ingredient being free from noxious side effects and capable of improving symptoms of atopic dermatitis.

CONSTITUTION: The objective therapeutic agent contains biotin as an active ingredient. This therapeutic agent can be obtained by blending a well-known additive, e.g. an excipient such as mannitol or xylitol, a binder such as methyl cellulose or hydroxypropyl cellulose, a lubricant such as stearic acid or magnesium stearate, an antioxidant, etc., such as dibutylhydroxytoluene or propyl gallate and preparing the resultant blend into an oral pharmaceutical preparation such as a granule, a powder, a capsule or a tablet according to a conventional method.

COPYRIGHT: (C) JPO

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-305962

(43)公開日 平成6年(1994)11月1日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	ADA	7431-4C		
7/00	H	9051-4C		
7/48		9051-4C		
// C 0 7 D 495/04	I 0 3	9165-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 OL (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平5-94242	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成5年(1993)4月21日	(72)発明者	古川 勇次 宮城県仙台市青葉区堤通雨宮町1の1 東北大学農学部栄養学研究室内
		(72)発明者	長田 和実 東京都豊島区高田3丁目24番地1号 大正製薬株式会社内
		(72)発明者	角田 健司 東京都豊島区高田3丁目24番地1号 大正製薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 北川 富造

(54)【発明の名称】 アトピー性皮膚炎治療剤

(57)【要約】

【目的】毒性が少なく有効なアトピー性皮膚炎治療剤を提供する。

【構成】ビオチンを有効成分としてを含有することを特徴とするアトピー性皮膚炎治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビオチンを有効成分としてを含有することを特徴とするアトピー性皮膚炎治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アトピー性皮膚炎治療剤に関する。更に詳しくは、ビオチンを有効成分としてを含有することを特徴とするアトピー性皮膚炎治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ビオチンは生体内の脱炭酸反応の補酵素であり、糖、アミノ酸、脂肪酸の生合成、代謝に深く関与している。哺乳動物は次の4種類のビオチン酵素を持つ。即ち、 β -メチルクロトニル-C α -カルボキシラーゼ、プロピオニル-C α -カルボキシラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、アセチル-C α -カルボキシラーゼである。ビオチンの投与によりこれらの酵素の活性は上昇し、その結果、アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン）の代謝が円滑に進み、異常中間代謝物の生成が抑えられる。2) 多価不飽和脂肪酸の合成及びプロスタグランディンの合成を促進する。3) 糖質の代謝を促進し、乳酸の生成を防止する。 以上のような生化学反応を促進する。

【0003】 これらの生化学反応が不調になると、乳酸、ケトン体、の蓄積によるアシドーシスや、アミノ酸類の異常中間代謝物の蓄積が起き、またプロスタグランディンの生成が低下することから、免疫能の異常が発生する。また核酸の合成異常、多価飽和脂肪酸の合成低下により、表皮バリア機構の異常が発生する。このような状態ではアレルギー反応が起きやすいためアトピー性皮膚炎の温床となる。ビオチンは、上記のごとく生体内で主に4種類の脱炭酸反応の補酵素として働き、エネルギー産生系、脂肪酸生合成と代謝及びアミノ酸代謝において重要な役割をはたしている。これらの酵素反応を活性化することにより、一般にビオチンは乾癬等の皮膚炎、糖尿病、関節炎の治療等に使われる。

【0004】 特開昭57-99520号公報には、糖尿病の治療、特開昭58-164510号公報には、リウマチ性関節炎等の炎症性障害治療の開示がある。

【0005】 また、アトピー性皮膚炎の患者では、正常者に比べ血清中ビオチン濃度が有意に低下している事が知られている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 従来、アトピー性皮膚炎治療剤はステロイドホルモンにより主に治療されてきた。ステロイドホルモンは治療効果はあるが、重篤な副作用があり社会問題になっている。また非ステロイド性抗炎症剤やアレルギーの除去、月見草油、EPAの投与などが行われているが、多くの場合効果は不完全である。またアトピー性皮膚炎は原因がはっきりため、原因

療法ができないと長い間認識されていた。

【課題を解決するための手段】 しかし当発明者らは、アトピー性皮膚炎の患者の血清中ビオチン量が正常者に比較して、有意に低いことを見だし、更に有効かつ安全なアトピー治療法にビオチン投与が有効であることを示し、本発明を完成した。

【0007】 即ち、本発明はビオチンを有効成分としてを含有することを特徴とするアトピー性皮膚炎治療剤である。

【0008】 アトピー性皮膚炎の患者にビオチンを投与すると、乳酸、ケトン体、の蓄積によるアシドーシスや、アミノ酸類の異常中間代謝物の蓄積を防ぎ、またプロスタグランディンの生成を促進することから、Tリンパ球等の免疫能を改善させる。

【0009】 また核酸の合成促進、多価飽和脂肪酸の合成促進により、表皮バリア機構を正常化する。また、有害な副作用をもたらすことなくアトピー性皮膚炎の症状が改善する。

【0010】 本発明に於て、ビオチンの有効投与量は、健康成人一日50 μ g-1500 μ gである。

【0011】 本発明の有効成分であるビオチン含有改善剤組成物は、そのままあるいは必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、坑酸化剤、コーティング剤、着色剤、橋味橋臭剤、界面活性剤、可塑剤などを混合して常法により、顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤、液剤などの経口製剤とすることができる。

【0012】 賦形剤としては、たとえばマンニトール、キシリトール、ソルビトール、ブドウ糖、白糖、乳糖、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、りん酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。 崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム・A型（アクチゾル）、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、部分アルファー化デンプンなどが挙げられる。

【0013】 結合剤としては、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、アルファー化デンプン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウムアルギン酸プロピレング

リコールエステルなどが挙げられる。

【0014】滑沢剤としては、たとえばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシシル、セタノール、タルク、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウなどが挙げられる。

【0015】抗酸化剤としては、たとえばジブチルヒドロキソトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、 α -トコフェロール、クエン酸などが挙げられる。

【0016】コーティング剤としては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ポリビニルアセテートフタレート、セラックなどが挙げられる。

【0017】着色剤としては、たとえばタール色素、酸化チタンなどが挙げられる。

【0018】矯味矯臭剤としては、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールなどが挙げられる。

【0019】界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、シヨ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0020】可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セタノールなどが挙げられる。

【0021】ドリング剤の場合、必要に応じて他の生理活性成分、ミネラル、ビタミン、ホルモン、栄養成分、香料などを混合することにより、嗜好性をもたせることもできる。

【0022】これらの医薬品として、許容される添加物はいずれも、一般的に製剤に用いられるものが使用できる。

【0023】本発明のビオチン製剤は、アトピー性皮膚炎に対し予防的または治療的に用いられる。

【0024】

【発明の効果】ビオチンは、乳酸、ケトン体、の蓄積によるアシドーシスや、アミノ酸類の異常中間代謝物の蓄積を防ぎ、またプロスタグランディンの生成を促進することから、Tリンパ球等の免疫能を改善させる。

【0025】また核酸の合成促進、多価飽和脂肪酸の合成促進により、表皮バリア機構を正常化する。その結果アトピー性皮膚炎に伴う諸疾患の治療及びその発生を予防できる。

【0026】

【実施例】以下実施例及び試験例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

【0027】実施例1

（処方例）

ビオチン	5mg
硬化油	180mg
Ｌ－メントール	15mg
軽質無水ケイ酸	5mg

上記の処方例の比率でビオチンに硬化油およびＬ－メントールを混合し、造粒機にて攪拌下加熱造粒した。冷却後、粒度500 μ 以下に分離し、次いで軽質無水ケイ酸を加え、混合し分包（1.0g）して顆粒剤を得た。

【0028】実施例2

以下の薬剤を混合し、液剤とする。

【0029】（処方例）

【0030】1本（50ml中）

ビオチン	500 μ g
塩化カルニチン	50mg
パントテン酸Na	50mg
タウリン	1500mg
ニコチン酸アミド	30mg
ビタミンB ₁	5mg
ビタミンB ₂	5mg
ビタミンB ₆	5mg
人参	600mg
鹿茸	10mg
枸杞子	200mg
牛黄	1mg
ローヤルゼリー	100mg
無水カフェイン	50mg

【0031】実施例3

（処方例）ビオチン500 μ g、d.l-塩化カルニチン50.5mg、パントテン50mg、ビタミンC50mgに加え、賦形剤としてD-マンニトール249mg、乳糖100mg、結晶セルロース20mg、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース50mg、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム30mgを加え、混合し、打錠した。1錠600mgとした。

【0032】実施例4

（処方例）エラグ酸ナトリウム0.5%、ビオチン0.1%、グリセリン10%、エタノール5.0%、キサンタンガム0.3%、香料微量、精製水に加え、薬用液とした。

【0033】実施例5

（処方例）

A：油層部

流動パラフィン（#70） 5%
スクワラン 10%
セトステアリアルアルコール 6%
蜜ロウ 2%
モノステアリン酸グリセリン 1.5%
ソルビタンモノラウレート 2%
プロピルパラベン 0.1%
B：水相部
エラグ酸ナトリウム 0.5%
ビオチン 0.2%
ヒアルロン酸ナトリウム 0.3%
メチルパラベン 0.2%
精製水 バランス
C：香料 適量

【0034】上記処方物A、Bを70℃でそれぞれ混合融解した後、BにAを加え均一に乳化した。さらにCを加えて冷却し、クリームを調整した。

【0035】試験例1

中等症、重症のアトピー性皮膚炎患者3名にビオチン500μg/dayを3ヶ月間連続投与し、medium、weak級のステロイド外用剤を単純塗布した場合の、2週毎の症度の改善（a）とステロイド外用剤消費量（b）の推移をビオチン非投与群（3名）の場合と比較して示す。ステロイド外用剤は1gにつきmedium級2点、weak級1点、と評価した点数をとってある。ビオチン内服により著明な改善がみられ、ステロイド外用剤の消費量が減少していく事が示された。一方、ビオチン非投与群では改善の程度は弱かった。結果は図1、図2に示す。

【0036】試験例2

アトピー性皮膚炎患者（男性、昭和24年生）に対し、ビオチンを1000μg/day30日間投与し、採血後下記の表1の項目につき測定した。結果は、表1に示す。

【0037】

【表1】

	投与前	10日目	20日目	30日目
血清中ビオチン量 (nmol/L)	46.4±3.2	*58.7±4.5	*81.5±12.4	**90.6±6.8
血中乳酸量 (nmol/L)	20.3±5.6	17.8±6.4	*10.7±8.5	*9.1±4.9
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比、	2.85±0.04	*2.33±0.06	*1.78±0.05	**1.65±0.02

*: p<0.01 **: p<0.001 (いずれも投与前との比較)

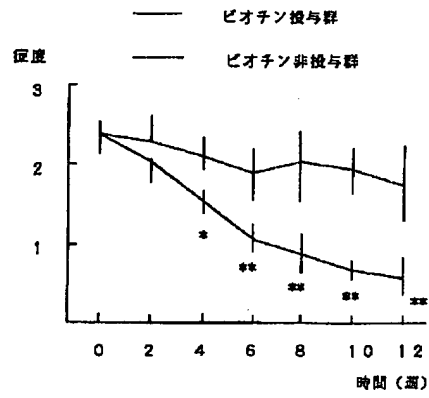
【0038】アトピー性皮膚炎患者は一般に血清中ビオチン量が低い傾向にあり、血中乳酸値も高く、軽い乳酸アシドーシスの状態であった。その結果、末梢血中のCD8⁺（サプレッサーT細胞）が減少し、CD4⁺/CD8⁺比が上昇し免疫機能の異常を示していた。ビオチンの投与によりそれら諸症状が有意に改善した。

【図面の簡単な説明】

【図1】縦軸に症度（1；弱程度、2；中程度、3；重篤）、横軸に時間（週）を示した相関図である。

【図2】縦軸に、1gにつきmedium級2点、weak級1点、と評価した総点数、横軸に時間（週）を示した相関図である。

【図1】



【図2】

